

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TİROİD OTOANTİKOR PREVALANSI\*****Taşkın ŞENTÜRK<sup>2</sup>, İrfan YAVAŞOĞLU<sup>1</sup>, Adil COŞKUN<sup>1</sup>, Zahit BOLAMAN<sup>1</sup>****ÖZET**

**Giriş:** Romatoid artrit (RA) toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen inflamatuvar karakterde sistemik otoimmün bir hastalıktır ve genellikle sistemik otoimmün hastalıklarla organa özgü otoimmün hastalıkların bir arada görülme sıklığının az olduğu kabul edilir. Biz çalışmamızda RA'li hastalarda, organa özgü otoimmün hastalıkların en sık görülenlerinden biri olan otoimmün tiroid hastalığı varlığını ve tiroid otoantikor sıklığını belirlemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 1987 ARA sınıflama kriterlerine göre RA tanısı konulan ve yaş ortalaması 484 olan, 82 aktif hasta (67 kadın ve 15 erkek) kabul edildi. Kontrol grubu olarak 31 kadın ve 16 erkek olmak üzere 47 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda serbest tiroksin (sT4), serbest triiodotironin (sT3), tirotropin (TSH), anti-tiroglobulin antikor (Anti-T) ve anti-peroksidaz antikor (anti-TPO) bakıldı ve iki grup arasında sonuçlar karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Serum tiroid otoantikor seviyeleri RA'li hasta grubunda anti-TPO:85.69±106.83 IU/ml ve anti-TG:58.2±83.9 IU/ml olarak bulunurken, kontrol grubunda anti-TPO:43.16±132.23 IU/ml ve anti-TG:24.19±36.74 IU/ml olarak bulundu. İki grup arasında tiroid otoantikorlarının serum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.008 ve p=0.0004). Tiroid hormon seviyeleri (sT3, sT4 ve TSH) açısından 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

**Tartışma:** Burada elde edilen bulgulara göre RA'li hastalarda otoimmün tiroid hastalığının sıklığı normal popülasyona göre daha sıktır. Bu da sistemik veya organa özgü olduğuna bakmaksızın, otoimmün hastalıklarda immün yanıtın tümünden etkilendiğini düşündürmektedir. RA'li hastalarda başta otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere diğer organa özgü otoimmün hastalıkların gelişimi açısından da dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, tiroid otoantikorları

**The Prevalance of Thyroid Autoantibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis****SUMMARY**

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disorder that affects approximately 0.5-1% of the population and according to general opinion the frequency of systemic autoimmune disorders to be seen together with organ specific autoimmune disorders is not very common. The aim of this study was to evaluate the thyroid functions and thyroid autoantibodies in patients with RA and to determine the frequency of autoimmune thyroid disorders in these patients.

**Materyal and Method:** 82 active patients (67 females and 15 males) with a diagnosis of RA according to 1987 ARA classification criteria were included in the study. 47 healthy individuals (31 females and 16 males) were included in the study as the control group. In all participants free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), thyrotropin (TSH), thyroglobulin antibody (anti-Tg) and anti-peroxidase (anti-TPO) antibody titres were measured. Results of the RA patients were compared with the controls.

**Results:** In the RA group thyroid autoantibody values were as follows: anti-TPO 85.69±106.83 IU/ml and anti-Tg 58.2±83.9 IU/ml. These values were: anti-TPO 43.16±132.23 IU/ml and anti-Tg 24.19±36.74 IU/ml in the control group. There was a statistically significant difference between two groups with regards to thyroid autoantibodies (p=0.008, p=0.0004, respectively). There was not any statistically significant difference between two groups with regards to fT3, fT4 and TSH values (p>0.05).

**Conclusion:** As there was not an apperent finding specific for a thyroid disorder in patients with RA in our study, the thyroid antibody positivity identified here might be due to a pathologic autoimmune response rather than demonstrating a thyroid disease. Thyroid function and TPO Ab tests should be performed as part of the biochemical and immunological profile in RA patients.

**Key word:** Rheumatoid arthritis, thyroid autoantibodies

Otoimmün hastalıklar (OİH), bir uçta organa özgü ve diğer uçta sistemik otoimmün hastalıkları içeren bir yelpaze oluşturur. Organa özgü OİH'da tiroid, mide, pankreas, sürrenal en sık etkilenen hedef organlardır. Bu hastalıklarda antijen, hedef organlarda yer alır. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi kollajen doku hastalıkları ise sistemik tutulumlu OİH'lar arasında yer alır. Bu hastalıklarda antijen serumda

solubl haldedir ve meydana gelen immün kompleksler dokularda birikerek hasara neden olur.<sup>1,2</sup>

RA toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır ve sistemik OİH'n en sık görülenidir. Organa özgü OİH'da ise en sık otoimmün tiroid hastalıkları (OTH) ve bunların arasında da en sık Hashimoto tiroiditi görülür.<sup>3</sup> Lenfoid hiperplazi, immün eksiklikler, malignite sıklığında artış gibi bazı ortak özelliklerine rağmen; genel olarak sistemik

\* 5. Ulusal İç Hastalıkları kongresinde poster olarak sunulmuştur (kongre kitapçığı sayfa no:177, poster no:10411)

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı, AYDIN

otoimmün hastalıklarla organa özgü otoimmün hastalıkların bir arada görülme sıklığının az olduğu düşünülmektedir.<sup>1,2</sup> Buna rağmen, yapılan bazı çalışmalara göre RA, SLE, Sjögren sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıkların seyri esnasında, hastalarda tüm tiroid patolojilerinin %20-40'ını oluşturan otoimmün tiroid hastalıklarının beklenildiğinden daha sık görüldüğü saptanmıştır ve bu oranın %15-20 civarında olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>4,6</sup> Bu büyük olasılıkla hastalığa eğilim yaratan genetik ve çevresel faktörlerin ortak olması nedeniyle olabilir.<sup>7,8</sup>

Salisilatlar ve diğer birçok steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların, çeşitli yollarla tiroid bezinin fonksiyonlarını değiştirebildiği gösterilmiştir.<sup>9</sup> Diğer taraftan ise, bazı yazarlar tiroid fonksiyon bozukluğunun romatizmal hastalığı alevlendirebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>10</sup> Biz de çalışmamızda RA'li hastalarda tiroid fonksiyonlarını ve tiroid otoantikörlerini değerlendirmeyi ve otoimmün tiroid hastalığının sıklığını belirlemeyi amaçladık

## MATERYAL VE METOD

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklarına bağlı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve 1987 ARA sınıflama kriterlerine<sup>11</sup> göre RA tanısı konulan 82 hasta (67 kadın ve 15 erkek) ve 47 sağlıklı kontrol (31 kadın ve 16 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hem hasta ve hem de kontrollerde tiroid hastalığına ait öykü, semptom ve bulgu yoktu. Ayrıca diabetes mellitus gibi sistemik bir hastalığı olanlar, pernisiyöz anemi gibi diğer bir otoimmün hastalığı olanlar, tiroid testlerini etkileyebilecek gebelik, ilaç kullanımı gibi durumlar ve son 15 günde steroid kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol grubunda serum serbest tiroksin (sT4), serbest triiodotironin (sT3), tiotropin (TSH), anti-Tg, anti-TPO seviyelerine bakıldı. TSH, sT4, sT3 “modular analytics E170” cihazı ile “kemilüminisens” yöntemi kullanılarak 17082301, 17038302, 17129801 kitleri ile bakıldı. Anti-Tg ve anti-TPO ise ELISA yöntemi ile “Aeskulisa” cihazı ile çalışıldı. Laboratuvar tarafından verilen normal değerler sT4 için 0.932-1.71 ng/dl, sT3 için 1.82-4.62 pg/ml, TSH için 0.270-4.2 IU/ml, anti TG ve anti TPO için 40 IU/ml idi.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen RA'li hastalarda ve kontrol grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) seviyesine bakıldı. Yine hasta ve kontrol grubunda turbidimetrik yöntemle serum romatoid faktör (RF) seviyelerine de bakıldı ve elde edilen sonuçlar hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**İstatiksel analiz:** Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 11.0 programında “independent samples student t-testi” ve “Pearson” korelasyon analizi kullanılarak yapıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. İnflamasyonu değerlendirmek için bakılan ESH ve CRP ile, RF arasında iki grup arasında beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (sırasıyla p=0.001, 0.005 ve 0.003).

**Tablo1.** Hastalar ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Hasta (n = 82)	Kontrol (n = 47)	P değeri
Cins (Kadın/Erkek)	67/15	31/16	
Ortalama yaş (yıl)	48.4 ± 11.9	47.7 ± 8	>0.05
Hastalık süresi(yıl)	4.8 ± 5.2 (1-30)	-	-
RF (<10 IU/ml)*	54.02 ± 117.26	6.07 ± 2.53	<b>0.001</b>
ESH (0 20 mm/h)*	43.28 ± 19.74	20.46 ± 6.48	<b>0.005</b>
CRP (0 6 mg/dl)*	20.23 ± 27.02	2.98 ± 2.68	<b>0.003</b>

\*Normal değerler

RA'li hastalarda sT3:2.72±0.79 pg/ml, sT4:1.21±0.29 ng/dl ve TSH:3.46±1.92 IU/ml bulunurken, kontrol grubunda sT3:2.56±0.71 pg/ml, sT4:1.19±0.28 ng/dl ve TSH:3.06±1.52 IU/ml olarak saptandı. İki grup arasında sT3, sT4 ve TSH değerleri arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun tiroid testlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n = 82)	Kontrol (n = 47)	P
sT3 (1.82-4.62 pg/ml)*	2.72 ± 0.79	2.56 ± 0.71	>0.05
sT4 (0.932-1.71 ng/dl)*	1.21 ± 0.29	1.19 ± 0.28	>0.05
TSH (0.270-4.2 IU/ml)*	3.46 ± 1.92	3.06 ± 1.52	>0.05
Anti-TPO ( 40 IU/ml)*	85.69 ± 106.83	43.16 ± 132.23	<b>0.008</b>
Anti-TG ( 40 IU/ml)*	58.2 ± 83.9	24.19 ± 36.74	<b>0.0004</b>

\*Normal değerler

Her iki grupta serum tiroid otoantikör seviyelerine bakıldığında RA'li hasta grubunda anti-TPO:85.69±106.83 IU/ml ve anti-Tg:58.2±83.9 IU/ml olarak bulunurken, kontrol grubunda anti TPO:43.16±132.23 IU/ml ve anti-TG:24.19±36.74 IU/ml olarak saptandı. İki grup arasında tiroid otoantikör seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla p=0.008 ve p=0.0004) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

RA ve Hashimoto tiroiditi her yaşta görülebilmese rağmen, en sık 20-50 yaş arasında görülür ve görülme sıklığı yaşla artar. Her iki hastalıkta da sıklıkla kadınlar etkilenir ve tüm ırklarda görülebilir. Hashimoto hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir ve tanıda tiroid otoantikörlerinin

saptanması önemlidir. Bu hastalıklarda bilinmeyen bir nedenle tiroid hücrelerinin HLA antijeni (özellikle de DR5) ekspresyonu artabilir. Sonuçta immün sisteme HLA molekülleri ile birlikte tiroglobulin, tiroid peroksidaz, TSH reseptörü gibi tiroid antijenleri sunulabilir ve CD4+ T lenfositlerin aktivasyonu ile bu yapılara karşı bir immün yanıt gelişebilir. CD4+ T hücrelerin aktive olması, B hücrelerini uyararak tiroid otoantikorlarının oluşmasına neden olur.<sup>12,13</sup>

Bu çalışmada herhangi bir tiroid hastalığı veya tiroid testlerini etkileyecek bir sorunu olmayan RA'li hastalardaki tiroid testleri, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırdı. Sonuç olarak serum sT3, sT4 ve TSH gibi tiroid fonksiyon testleri arasında 2 grup arasında fark bulunmazken, anti-TPO ve anti-Tg gibi tiroid ile ilişkili otoantikor seviyeleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

RA'li hastalarda, tiroidin kronik otoimmün inflamasyonunda görülen daha yüksek oranda tiroid otoantikorları görülebilir. RA'de normal sinoviyal doku zamanla romatoid sinoviyal dokuya döner ve bu dönüşümü gösteren hücreler T hücre aktivasyonunda etkilidir. RA'li hastalarda sinoviyal zarda egemen olan T hücre grubu CD4+ T hücreleridir. RA'de görülen yüksek tiroid otoantikor seviyeleri reaktif T hücreleri tarafından tiroid dokusunda gelişen otoantijenlerin tanınması, gelişen lenfositler infiltrasyonun tiroidi etkilemesi, lokal doku proteinlerinin salınımı ve glikolize, fosforilez yada sülfatlanmış proteinlerin tiroid otoantikorları ile çapraz reaksiyon vermesi ile açıklanmaktadır.<sup>8,14</sup>

RA'de otoimmün tiroid hastalığı sıklığının arttığını bildiren bir çok çalışma vardır. RA'li hasta ve yakınlarında yapılan bir çalışmada, hastaların %6'sında tiroid hastalığı saptanırken, erkeklerin %5'inde ve kadınların %15'inde TPO antikorları saptanmış.<sup>15</sup> Yunanistan'da 101 RA'li hastayı içeren bir seride ise hastaların %12,9'unda anti-TPO antikorları saptanırken bu oran kontrollerin %8,6'sında bulunmuş<sup>16</sup> ve benzer bulgular yapılan diğer 2 başka çalışmada da saptanmış.<sup>6,17</sup> Brezilya'da yapılan son bir çalışmada ise, 25 RA'li hastanın %32'sinde Tg ve/veya TPO antikorları bulunurken, 113 kontrolün sadece %4'ünde saptanmış.<sup>18</sup> Ancak 64 İngiliz hastayı içeren benzer bir çalışmada ise TPO antikorlarının sıklığı sadece %11 bulunmuş.<sup>19</sup> Bu veriler RA ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki birlikteliği desteklemektedir.

RA ve osteoartrit (OA)'li hastaları içeren bir çalışmada, tiroid antikorları RA'de %9,1 saptanırken, OA'de %3,7 oranında tespit edilmiş ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş.<sup>2</sup> Bir başka çalışmada da, yine RA'de özellikle anti-TPO antikorları olmak üzere, otoantikor pozitifliğinin OA'e göre sık olduğu vurgulanmıştır.<sup>20</sup> Marasini ve arkadaşları da<sup>21</sup>, RA'li hastalarda tiroid otoantikorlarını normalden yüksek bulmuşlar ve bu pozitifliğin tiroid hastalığını göstermekten ziyade patolojik otoimmün bir yanıtın sonucu olduğunu ve bu

nedenle bir tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda diğer yapılan çalışmalara benzer şekilde, RA'li hastalarda anti-TG oranını %15,9 ve anti-TPO oranını %12,3 saptarken, bu oranlar sağlıklı kontrol grubunda sırası ile %2,6 ve %1,8 olarak bulduk.

Periferik tolerans bozukluğunun, otoimmünitenin nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Çeşitli enfeksiyonlar lokal inflamasyon ile antijen sunan hücrelerin B7 gibi kosütümülör molekülleri eksprese etmelerine ve self antijeni T hücrelerine sunarak T hücre toleransının bozulmasına yol açabilir. Sonuçta bu olaylar self reaktif T hücre oluşumuna ve daha sonra da B lenfosit toleransının bozulmasına sebep olabilir. Deneyisel hayvan modellerinde, T hücresi yüzeyinde bulunan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen-4) denilen inhibitör reseptörün kaldırılması sistemik otoimmün hastalığa yol açmaktadır, bu da kosütümülör moleküllerin önemini göstermektedir.<sup>12,13</sup> CTLA-4 gen polimorfizmi ile otoimmün endokrin hastalıklar arasında güçlü bir birliktelik vardır. Ayrıca CTLA-4 gen polimorfizmi ve RA arasındaki birlikteliğe ait yayınlar da mevcuttur. CTLA-4 polimorfizmine güçlü bir şekilde bağlı olan otoimmün tiroid hastalığı ile RA arasındaki bu birliktelik ise kafaları karıştırmaktadır.<sup>21-23</sup>

Romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc parçasına bağlanan bir otoantikordur ve RA'li hastaların %80'inde bulunur.<sup>7</sup> Bir otoantikor olmasına rağmen, çalışmamızda RA'li hastalarda görülen RF titresini ve hastalık süresi ile tiroid otoantikorları arasında bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu da tiroid otoantikorlarının, RF ve hastalık süresinden bağımsız olarak geliştiğini göstermektedir.

Sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklar arasında, özellikle HLA'yı ilgilendiren genetik bir birliktelik de söz konusu olabilir.<sup>23</sup> Hashimoto tiroiditinde, bir başka organa özgü veya sistemik otoimmün hastalık normalden daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Hashimoto tiroiditi olan kişilerin ailelerinde de otoimmün tiroiditler veya diğer otoimmün hastalıklar toplumdaki daha sık görülür.<sup>15,24</sup> Prahallad ve arkadaşları<sup>25</sup> juvenil kronik artritli (JKA) hastaların akrabalarında çeşitli otoimmün hastalıkları (alopesi areata, ankilozan spondilit, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, insuline bağımlı diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, iritis, JKA, multipl skleroz, psoriasis, RA, SLE ve vitiligo) araştırmışlar ve sadece Hashimoto tiroiditinin prevalansının arttığını bulmuşlardır. Bu durum klinik olarak farklı otoimmün hastalıkların, otoimmünitede risk faktörü olarak etki edebilen ortak bir genetik eğilimi paylaşabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bizim hastalarımızda da organa özgü otoimmün hastalık olan Hashimoto tiroiditini gösteren anti-Tg ve anti-TPO antikorları yüksek oranda pozitif bulundu.

Otoimmün tiroid hastalıklarında sistemik immün yanıtın da söz konusu olabileceği bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bu çalışmadaki sonuçlarla birlikte

değerlendirildiğinde, sistemik veya organa özgü otoimmün hastalık olmasına bakmaksızın, bu hastalıkların oluşumunda muhtemelen immün yanıt tamamiyle etkilenmektedir. Sonuç olarak; RA ve otoimmün tiroid hastalığının birlikteliği sıkıdır ve bu nedenle RA'li hastalar, tiroid hastalığı açısından dikkatli takip edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Punzi L, Michelotto M, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Betterle C, Vettor R, Todesco S. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:373-80.
2. Pongratz R, Buchinger W, Semlitsch G, Meister E, Nadler K, Rainer F. Increased occurrence of autoimmune thyroiditis in patients with chronic rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2000;27:58-60.
3. Ilias I, Mastorakos G, Mavrikakis M, Papazoglou S, Karamitsos D, Ntantis P, Mantzos E, Mantzos I, Koutras DA. Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay. *Acta Med Austriaca* 1999;26:26-8.
4. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina* 2004;64:227-30.
5. Caron P, Lassoued S, Dromer C, Oksman F, Fournie A. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidology* 1992;4:99-102.
6. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993;52:454-6.
7. Weetman AP. Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:17-32.
8. Ruggeri RM, Galletti M, Mandolino MG, Aragona P, Bartolone S, Giorgianni G, Alesci D, Trimarchi F, Benvenga S. Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. *J Endocrinol Invest* 2002;25: 447-54.
9. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid functions. *N Eng J Med* 1995;333:1688-95.
10. Arnaout MA, Nasrallah NS, El-Khateed MS. Prevalence of abnormal thyroid function tests in connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1994;23:128-32.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healay LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
12. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans. Thyroid peroxidase: the common autoantigenic denominator. *Int Rev Immunol* 2000;19:587-618.
13. McIntosh RS, Weetman AP. Molecular analysis of the antibody response to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Thyroid* 1997;7:471-487.
14. MasukoHongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review. *Nippon Rinsho* 1999;57:1873-7.
15. Silman AJ, Ollier WE, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol* 1989;28:18-21.
16. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol* 1996;15:599-603.
17. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:180-2.
18. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheum* 2003;22:494.
19. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:353-4.
20. Del Puente A, Savastano S, Nuzzo V, Esposito A, Lupoli G. High prevalence of thyroid autoantibodies in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:137.
21. Marasini B, Massarotti M. Rheumatoid arthritis and thyroid disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:265.
22. Vaidya B, Pearce SH, Charlton S, Marshall N, Rowan AD, Griffiths ID, Kendall-Taylor P, Cawston TE, Young-Min S. An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. *Rheumatology* (Oxford) 2002;41:180-3.
23. Alpighiani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:565-8.
24. Sening W, Lisner R, Niedobitek G. Rare detection of phenotypically immature lymphocytes in Hashimoto thyroiditis and rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2004;22:147-52.
25. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1851-6.
26. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1159-61.

#### YAZIŞMAADRESİ

Dr. Taşkın ŞENTÜRK  
Adnan Menderes Üniversitesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı,  
09100 Aydın, Türkiye

Tel : 02562120020

Faks : 02562146495

E-Posta : [taskinsenturk@yahoo.com](mailto:taskinsenturk@yahoo.com)

Geliş Tarihi : 04.07.2005

Kabul Tarihi : 30.08.2005